



TITLE:

Inhibition of Toll - like receptor 4 signaling ameliorates lung ischemia - reperfusion injury in acute hyperglycemic conditions(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Takahashi, Mamoru

CITATION:

Takahashi, Mamoru. Inhibition of Toll - like receptor 4 signaling ameliorates lung ischemia - reperfusion injury in acute hyperglycemic conditions. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22362>

RIGHT:

Inhibition of Toll-like receptor 4 signaling ameliorates lung ischemia–reperfusion injury in acute hyperglycemic conditions. The journal of Heart and Lung Transplantation Volume 35, Issue 6, June 2016, Pages 815-822 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.032>

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	高橋 守
論文題目	Inhibition of Toll-like receptor 4 signaling ameliorates lung ischemia-reperfusion injury in acute hyperglycemic conditions (Toll-like receptor 4 経路の阻害は急性高血糖状態での肺虚血再灌流障害を抑制する)		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>肺移植術は、内科的治療が奏功しない末期呼吸不全患者に対する最終的な治療手段である。しかし、他の固形臓器と比較して移植術後の予後は必ずしも良好ではなく、治療成績の更なる向上が望まれる。</p> <p>肺移植術の予後を規定する重要な因子の一つとして、肺移植時の肺虚血再灌流障害が知られている。肺虚血再灌流障害は移植された肺への血流再開により、酸化ストレスや種々の免疫応答が惹起され、肺血管内皮障害や肺水腫を引き起こす病態で、移植後急性期呼吸不全の主因と考えられている。高度な肺虚血再灌流障害の発生は、短期的予後だけでなく、長期的予後においても不良因子であることが知られている。その為、臨床肺移植術において肺虚血再灌流障害の解決は最も重要な課題の一つである。</p> <p>近年の臨床肺移植術の研究により、周術期ストレスに伴う急性高血糖状態が肺虚血再灌流障害を増悪させることが示唆されている。しかし、その機序については未解明の部分が多い。一方、心筋細胞や腎メサングウム細胞を用いた基礎実験において、急性高血糖状態が Toll-like receptor 4 (TLR4)経路を介して組織障害を起こしうることが報告されている。TLR4 は自然免疫分野で最も研究が進んだ受容体の一つであるが、肺虚血再灌流障害の一部が TLR4 経路を介して惹起されることも知られている。</p> <p>今回、急性高血糖状態が肺に発現している TLR4 経路を介して、肺虚血再灌流障害を増悪させるという仮説を立てて、研究を行った。</p> <p>まず、マウスの左肺虚血再灌流モデル（肺門クランプモデル）を用いて、急性高血糖状態が肺虚血再灌流障害に与える影響を検討した。急性高血糖状態では通常血糖状態に比べて、再灌流後の肺コンプライアンスが低下すること、気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン（IL-6）値が上昇することを証明した。これらは、肺虚血再灌流障害の増悪を示唆するものであった。</p> <p>次に、マウス障害肺を用いて、TLR4 経路の発現を評価したところ、急性高血糖状態では、再灌流後に肺内の TLR4 及び TLR4 リガンド（HMGB1）の発現が増加すること、さらに TLR4 の下流経路のリン酸化が亢進することを示した。</p> <p>最後に、TLR4 経路の特異的阻害で急性期高血糖での肺虚血再灌流障害が抑制されるか検討した。TLR4 経路の特異的阻害薬をマウスに前投与し、肺虚血再灌流障害の程度を評価すると、急性高血糖状態での肺虚血再灌流障害が抑制されることが示された。</p> <p>結論として、急性高血糖状態では肺再灌流後の HMGB1 量が増加し、TLR4 経路が亢進することで、通常血糖状態よりも肺虚血再灌流障害が増悪しうることが示唆された。</p>			

<p>また、急性高血糖状態でも TLR4 経路を阻害することで、肺虚血再灌流障害を抑制しうることが示唆された。更なる研究により、肺移植術における周術期血糖コントロールの重要性の検証や肺虚血再灌流障害の機序解明が期待できると考えられた。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>肺移植治療において肺虚血再灌流障害の抑制は最も重要な課題の一つである。近年の臨床肺移植研究で、周術期の急性高血糖状態が肺虚血再灌流障害の増悪因子であることが示唆されてきたが、その機序には不明な点が多い。本研究は、急性高血糖状態が Toll-like receptor 4 (TLR4)経路を介して肺虚血再灌流障害を増悪させるという仮説に基づきデザインされたものである。本研究ではマウス左肺門クランプモデルを用いて、肺虚血再灌流障害の程度を評価した。結果、急性高血糖状態では再灌流後の肺機能の低下や、気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン値の上昇が認められ、これらは肺虚血再灌流障害の増悪を示唆するものであった。また、急性高血糖下で障害肺中の TLR4 経路が増強していることが示された。さらに、TLR4 特異的阻害薬を投与すると、急性高血糖状態において肺虚血再灌流障害が抑制されることが示された。結論として、急性高血糖状態では肺虚血再灌流障害の程度が増強しうること、TLR4 経路を阻害することで急性高血糖状態での肺虚血再灌流障害が抑制される可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は、肺虚血再灌流障害を増悪させる機序の解明に貢献し、肺移植治療における虚血再灌流障害の治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			